

がん転移の解明をめざして がんの悪性増殖を支える細胞外 マトリックス分子の研究

Towards understanding the cancer metastasis - studies on extracellular matrix molecules
supporting cancer progression

宮 崎 香

(横浜市立大学大学院生命ナノシステム科学研究科)

はじめに

横浜市立大学での約 25 年間の教育研究活動を終えるにあたり、本稿では私がこれまでめざしてきた研究の流れとこの分野の研究概要について紹介させていただきたいと思います。

私は 1971 年 4 月に大阪大学大学院に入学し、蛋白質研究所の酵素反応学部門（故堀尾武一教授）で生化学の研究を始めた。蛋白研は故赤堀四郎先生らにより 1958 年に設立された、文字通り日本のタンパク質研究のメッカと言える研究所である。当時私は生化学の経験はゼロであったが、個人的な興味もあって、がん細胞が産生するトキシホルモン（toxohormone）を同定することになった。西川克三先生（当時、助手）に生化学実験やタンパク質の取り扱いの初歩を丁寧に教えていただいた。トキシホルモンは、がん患者末期に起こるがん悪疫質（cachexia）を誘発する仮定の有毒物質に対して名づけられたものである。大変困難な研究課題でトキシホルモンを同定するには至らなかったが、何とか学位を取得することができた。その後、タンパク質の分析技術の開発なども行いながら、気が付けば 17 年間堀尾研究室に在籍したことになる。この間、がんという複雑で、かつ社会的にも切実な生物学的現象をタンパク質分子の作用として理解するという研究スタイルを学び、身につけることができた。堀尾先生は個性の強い、厳しい先生であったが、研究室は家族的で、研究者として必要な多くのことを学んだ。またこの間の 2 年間（1979-1981）当時無血清培養法を確立し脚光を浴びていた California 大学 San Diego 校の Gordon H. Sato 教授の研究室に留学した。私はここで、移植がんの代わりにがん細胞を使う方法論を学んだ。Sato 先生は私の理解を超える研究者であった。先生はその時すでに、世界的な名声を確立した細胞培養の研究よりも、地球上の飢餓を救済するための Manzanar Project に熱心で、動物細胞の代わりに砂漠で藻の培養をするのに熱中していた。Manzanar は、先生ご自身が体験された太平洋戦争中の日系アメリカ人の収容地の地名である。先生とは研究の話をする時間よりはテニスのお相手をした時間が長かった気がする。帰国前に、Cold Spring Harbor Symposium に一緒に参加し、Sato 先生に James Watson 所長に紹介していただいたことが印象的であっ

た。その後 Sato 先生は高齢にも拘わらずアフリカのエリトリアで現地の飢餓救済活動を献身的に行い、国際環境賞であるローレックス賞やブループラネット賞を相次いで受賞された。人間のスケールの違いを感じた。長くいた蛋白研を離れることを考え始めていたころ、西川先生（当時金沢医大教授）から横浜市立大学木原生物学研究所の梅田誠教授（後に所長、学長）を紹介され、1988 年 7 月より助教授として採用していただくことになった。私は木原均先生のお名前をお聞きしたことはあったが、設立されて間も

ない横浜市大木原研のことは全く知らなかった。当時 4 部門、合計 8 名の教員からなる非常に小さい研究所であったが、梅田先生が細胞培養のエキスパートで培養設備が整っていること、近く大学院が設置されること、新しい研究所の建設が予定されていることなどが、応募させていただく大きな理由であった。初めて訪れた木原研（分室）は南区中村町の下町にあった。建物は歴史の重みを感じさせるものであったが、内部はこれが大学の研究所かと疑うほどのものであった（写真 1）。



（写真 1）

私が着任した当時の細胞生物学部門には梅田教授と安光英太郎先生のほかに研究補助職員が数名いるだけであった。しかし、そこに学部生として越川直彦、加藤靖正、服部泰久の各君、第 1 期生として大学院に入学した梅西文範君、蛋白研に日本石油 KK から派遣されていた高久春雄君が加わり、これら若い仲間と狭い研究室で互いに身体を触れ合いながら、木原研での本格的な研究を始めた。しばらくして、怪しくなっていた舞岡での新研究所の建設が正式に決定され、1995 年には今度は逆の意味でこれが大学の研究所かと思うほど立派な新研究所に移転した（写真 2）。



（写真 2）

マトリックスプロテアーゼ

米国から蛋白研に帰国後、私は一人で細胞培養を始めた。そして、血清中に細胞増殖阻害分子が存在すること(1)、肝細胞をラウス肉腫ウイルスでがん化させると細胞接着分子であるフィブロネクチンを分解するメタロプロテアーゼ(金属要求性タンパク質分解酵素)の発現が誘導されることを見出だし(2)、これらの未知分子の同定を進めていた。木原研への移動の際、細胞増殖阻害分子の同定は後輩に託し、プロテアーゼの研究を木

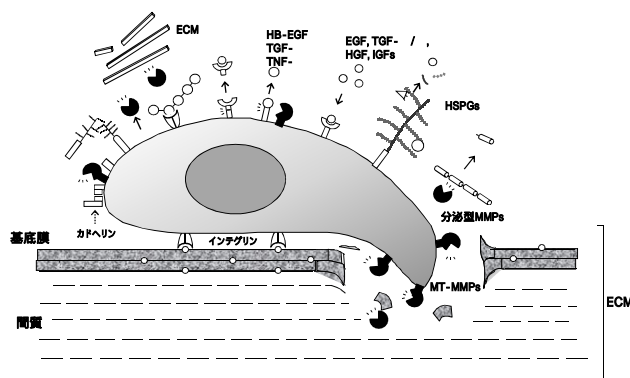
原研で継続した。血清中の増殖阻害分子の本体は後に TGF- β であると判明した。その頃米国では、Liotta らによってがんの転移に IV 型コラーゲン分解性のメタロプロテアーゼが重要な働きをすることが指摘され、注目されていた(3)。言うまでもなく、がんが恐ろしい病気である最大の理由は転移することである。がんを克服するためには、がんの転移機構を解明し、それを予防する方法を開発しなければならない。このような理由で、私は木原研でがん転移の解明を大きな目標として研究することにした。

幸い梅田研究室は細胞バンクの分室業務をしていた関係で多くのヒトがん細胞株を入手することができた。そこで若い仲間とともに、これらのがん細胞が分泌するプロテアーゼの分析を始めた。1992 年に研究補助員として加わった森山佳谷乃さんも大きな力となった。私達が分析に用いたザイモグラフィーという方法は当時まだ一般には知られておらず、また細胞培養液中のプロテアーゼを同定するという研究は諸外国でも殆んど行われていなかったため、いくつかの新しいプロテアーゼや阻害分子を明らかにすることができた。一連の研究で、多くのヒトがん細胞が細胞外マトリックス (ECM) 分解性のメタロプロテアーゼ (matrix metalloproteinase; 略称 MMP) とその阻害分子を分泌することが明らかになった。その中で、大腸がん細胞が未知のプロテアーゼを分泌することを見だし、matrin と名づけた(4)。Matrin は後に matrilysin (MMP-7) と改名された。医学部第二外科の嶋田紘教授のグループとの共同研究で、正常大腸組織では発現しないが、大腸がんでは例外なく発現すること、ヌードマウスを用いた実験で、matrilysin が大腸がんの肝臓への転移を促進することが明らかになった。また、私がプロテアーゼの研究を始めるきっかけとなったフィブロネクチン分解性のメタロプロテアーゼは後に stromelysin (MMP-3) と命名された酵素であることが判明した(5)。その後の遺伝子解析で合計 24 種類もの MMP が見いだされている。その中で大きなインパクトを与えたのは、金沢大学がん研究所の清木元治教授 (現東大医科研教授) グループによる複数の細胞膜結合型 MMP (MT-MMP) の発見である(6)。中でも MT1-MMP は、がんの増殖や浸潤にとって最も重要な MMP と考えられている。実は株式会社テルモの正札研一君も独自の cDNA クローニングにより MT-MMP に見つけていて、その解析のために本学の博士課程に入学し、動脈硬化との関係を明らかにした(7)。しかしわずかな遅れで、MT-MMP の発見の機会を逃した。がん細胞が分泌するプロテアーゼはメタロプロテアーゼだけではない。私たちは、胃がんをはじめ多くのがん細胞がなんとセリンプロテアーゼで食物消化酵素の一種であるトリプシンを分泌することを見いだした(8)。トリプシンは MMP に比べて注目度は低い、その高い反応性に加え、多くの MMP 前駆体を活性化することから、がんの悪性増殖を支える重要な酵素であると考えている。

この研究を支えた越川直彦君はこの研究で日本がん転移学会の奨励賞を受賞した。

私たちはザイモグラフィ法を応用して、多くのヒトがん細胞が MMP やセリンプロテアーゼに対する種々の阻害分子を分泌することを明らかにした。その中には数種の新規分子が含まれていた。中でもアルツハイマー病 (AD) の原因分子である β アミロイドタンパク質 (BAP) 前駆体 (APP) に存在する gelatinase A (MMP2) 阻害領域 (APP-IP) の発見は Nature 誌に掲載されたことから大きな反響があった (9)。MMP2 は脳内では炎症時に活性化されたミクログリアが産生し、BAP を分解できる。したがって、この活性を阻害する APP-IP は AD における老人斑の蓄積に影響すると考えられるが、残念ながら今もそれは証明されていない。一方、1995 年に私たちのグループに加わった東昌市助手 (現、准教授) は APP-IP の解析を進め、それが 10 個のアミノ酸から成るペプチド配列であることを明らかにした (10)。現在それを用いて種々の MMP に対して特異性の高いタンパク質性阻害分子を作製している。このような阻害分子は、がんや、MMP が関係するその他の病気に対する薬剤としての応用性が考えられる。これは予想外の展開であったが、近い将来応用化されることを期待したい。

以上のように、がん細胞は多様なプロテアーゼと阻害分子を分泌していることが明らかになった。これらの分子はがん細胞だけでなく、がん細胞の刺激を受けた正常間質細胞においてもがん細胞以上に強く発現されることが分かっている。このように、がん組織で高発現するプロテアーゼと阻害分子のバランスによって部分的に周囲の結合組織が溶解され、がんの浸潤、転移が可能になると考えら



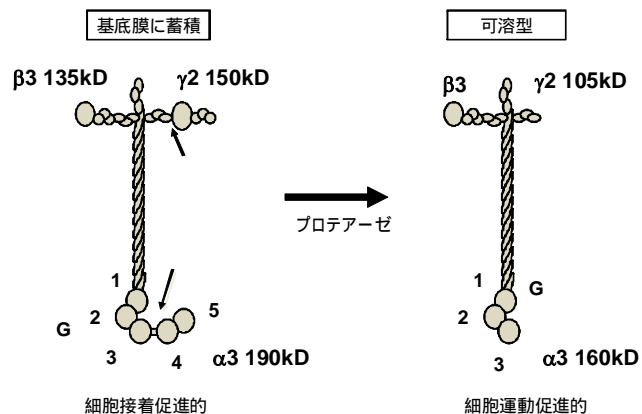
(図1)

れる (図1)。また、分泌性プロテアーゼや膜結合型プロテアーゼが ECM 成分だけでなく、細胞膜上の増殖因子前駆体、受容体、細胞接着分子、その他のタンパク質分子を切断し、細胞機能を調節することによってがんの悪性進展に寄与することも明らかになってきた。

細胞接着分子

がん細胞が組織を浸潤するためには、分解作用だけでなく運動性を獲得することが必要である。一般にがん細胞はがん遺伝子の変異に起因する細胞内シグナルの活性化や増

殖因子などの運動促進因子を産生することによって高い運動性を獲得する。私たちはヒトのがん細胞が分泌する運動促進因子の探索から、細胞の接着と運動を強く促進するタンパク質ラドシンを見いだした(11)。その後このタンパク質は表皮細胞が分泌するECM分子と同一分子であることが判明し、ラミニン 5 (laminin-5)、また最近ラミニン 332 (Lm332) と改名された。ラミニンは種々の動物組織の基底膜に存在する主要な細胞接着分子で、組織構築の必須の成分である。構造的には、 α 鎖、 β 鎖、 γ 鎖からなる分子量 50~80 万の巨大な複合タンパク質で、十字架上の構造を取る。5 種類の α 鎖 ($\alpha 1-5$)、3 種類の β 鎖 ($\beta 1-3$)、3 種類の γ 鎖 ($\gamma 1-3$) が存在し、その組み合わせの違いにより 17 種類のラミニン分子が知られている。その中で、Lm332 ($\alpha 3\beta 3\gamma 2$) は 3 本の鎖の N 末端部位がいずれも短縮した構造をもち、また他のラミニンに比べて非常に強い細胞接着活性と細胞運動活性をもつ(図 2 左)。こ

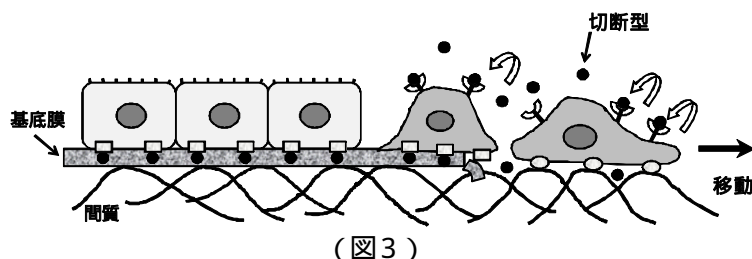


(図 2)

のようなユニークな特徴をもつことから、私たちはこの分子の構造と機能の関係や、がん転移における関与について精力的に研究を行った(12)。余談になるが、Lm332 を主要な研究テーマとした博士課程大学院生は吉川大和君、水島寛人君らをはじめ 11 名におよび、現役の 1 名を除いて 10 名が学位を取得している。その結果、私たちは Lm332 に関する世界でも代表的な研究グループの一つとして認知されており、この分子の機能解明に多少なりとも貢献したと自負している。

Lm332 は皮膚、食道などの重層扁平上皮や肺などの基底膜に多量に存在し、上皮細胞を基底膜に安定に接着させる働きをしている。そのため、このタンパク質に異常を起こす遺伝病患者は致死性の表皮剥離性水泡症を表す。私たちは当初から、体内で強固に細胞を接着させる分子が何故細胞運動を促進するのかと言う点に疑問をもって研究を行った。米国の Vito Quaranta のグループや私たちの研究により、 $\gamma 2$ 鎖 N 末端領域のプロテアーゼによる限定切断によって Lm332 の運動活性が亢進することが明らかになった(図 2 右)(13)。さらに最近、非切断型の Lm332 は効率よく ECM に蓄積され、強固に細胞を接着させるが、切断型の Lm332 は全く蓄積されず、可溶型分子として細

胞運動を促進すること
が判明した(14)。恐ら
くがん基底膜の浸潤部
位ではこの可溶性
Lm332 ががん細胞の移
動を支えていると考え



られる(図3)。一方、がん細胞の間質への浸潤先進部位ではLm332としてではなく、その $\gamma 2$ 鎖が単独で過剰に発現することが明らかになり、 $\gamma 2$ 鎖は代表的ながん浸潤マーカーと認識されている(図4)(15)。実際、 $\gamma 2$ 鎖過剰発現細胞はマウスで腫瘍の増殖や浸潤を促進する(16)。最近の研究で $\gamma 2$ 鎖はがん細胞周囲の血管内皮細胞や炎症細胞に作用してがんの浸潤・転移を支えることが示唆されている(未発表)。

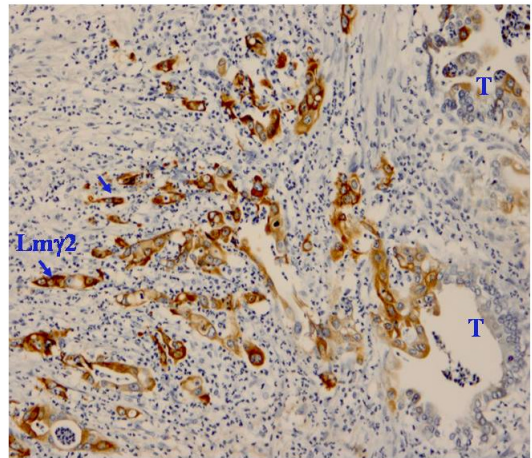
このような研究の過程で、苅谷慶喜君らの努力で組換え型Lm332の効率的な発現系を世界で最初に確立した(17)。またLm3B32(18)、Lm3B11(19)の新規ラミニン分子を初めて組換え型タンパク質として発現させ、性質を明らかにするとともに、特許も取得した。後者は正常血管に特異的なラミニンであった。またLm332やLm3B32は細胞の接着、運動だけでなく、細胞増殖を促進する。Lm332がヒト間葉系幹細胞やヒトiPS細胞の増殖を促進することが確認されている(20)。今後これらのラミニン分子が再生医療の分野でも役立つことを期待している。

一方、がん細胞が分泌する機能分子の探索において、弱い細胞接着活性を示す分子量約3万のタンパク質(TAF)を見いだした。赤荻幸太郎君らの研究により、このタンパク質は特にがん組織の血管に多量に発現することが明らかになり、血管機能の調節因子としてangiomodulin(AGM)と命名した(21)。このタンパク質ががんの血管で最も顕著に発現するタンパク質であることが、他のグループによっても確認されている。AGMはインスリン様増殖因子結合タンパク質(IGFBP)に似た構造的特徴をもつことから、IGFBP7あるいはIGFBP-rP1と呼ばれることもある。がんにおけるAGMの役割は不明であったが、最近の研究においてAGMが腫瘍間質線維芽細胞の活性化(増殖促進、ECM産生)因子として、また血管内皮細胞に対する接着分子として機能することが明らかになってきた(22)。がん組織ではがん細胞に栄養を補給するための血管新生が促進され、がんの増殖や転移を支えている。そのため、腫瘍血管新生は抗がん剤開発の重要な標的となっている。正常血管と腫瘍血管では構造的にも機能的にも大きな差異が見られる。AGMが腫瘍血管新生や腫瘍血管の高い透過性(バリアー機能の低下)に関与することが示唆されている。

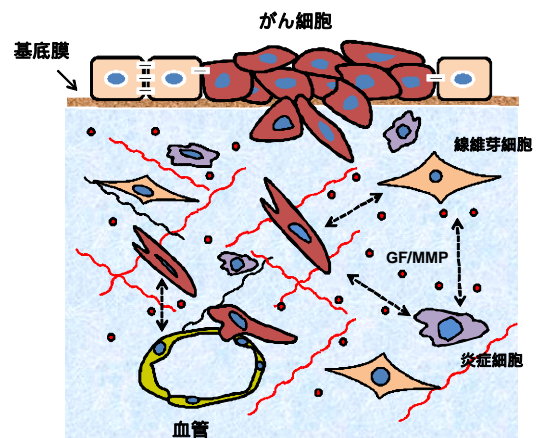
がん治療への応用

正常細胞はもともと1個のがん原遺伝子(proto-oncogene)の活性化によって増殖能を獲得し、さらに複数個のがん関連遺伝子の変異が誘発され、悪性ながん細胞へと進展する。従って基本的には、がん細胞の増殖シグナルの活性化ががんの悪性度を決定する。しかしながら、がん細胞の悪性増殖はがん細胞の内在的な能力だけで起こるものではなく、がん細胞と周囲の正常細胞(線維芽細胞、血管内皮細胞、炎症細胞など)との複雑な相互作用によって促進される(図5)。このような現象はがん微小環境(tumor microenvironment)あるいはがん間質相互作用(tumor-stroma interaction)などの言葉で理解されている。さらに近年、がん研究分野では、がん幹細胞(cancer stem cells)と上皮間葉変換(epithelial-mesenchymal transition: EMT)の二つの概念が注目されている。個体に発生するがんは非常にヘテ

ロな細胞集団であり、その中で組織幹細胞の性質をもつ、がん幹細胞ががん細胞の再生産の源となる。一方、原発巣のがん細胞は上皮形質を失い、間葉系細胞である線維芽細胞様の形質を獲得して間質に浸潤する。この形質変換をEMTと呼ぶ。がん幹細胞もEMTがん細胞もがん微小環境因子によって調節されており、抗がん剤に対する抵抗性や間葉系マーカー分子の発現など、共通の性質を示し、共にがん治療の重要な標的となっている。最近私たちは、TGF- β でEMTを誘導したがん細胞がラミニン $\gamma 2$ 鎖やMT1-MMPを発現し、コラーゲンゲル内を微小管ベースの突起を形成して浸潤すること(23)、また線維芽細胞が分泌するHGF(hepatocyte growth factor)ががん細胞のEMTや浸潤の誘導に重要であること(論文投稿中)などを明らかにしている。がん細胞の増殖、浸潤、転移にはがん細胞自身、および活性化された線維芽細胞、炎症細胞、血管内皮細胞などが産生する増殖因子、サイトカイン、ECM分子などが必須の働きをする(図5)。



(図4)



(図5)

このため、がん - 間質相互作用を遮断するいろいろな薬剤が開発されている。MMP、ラミニン $\gamma 2$ 鎖、AGM など、がん組織で異常に発現し、作用する分子は、このようながん間質を対象とする抗がん剤開発の標的分子となり得る。MMP に関しては一時世界の製薬メーカーが開発を競ったが副作用や有効性などの問題で臨床応用には至らなかった。今後特定のがんに対して有効な、特異性の高い阻害剤を開発するなどの戦略が必要である。一方、がん細胞の兵糧攻めを目的とした抗血管新生薬は既になんがん治療に広く使用されている。従来、がんの化学療法として、白金製剤、代謝拮抗薬、植物アルカロイドなど、がん細胞の DNA 合成や分裂を阻害する薬剤が使用されてきた。これらは当然ながら、分裂性の正常細胞にも作用して副作用をもたらす。近年、これらに加えてがん遺伝子やその増殖シグナルを阻害する様々な分子標的医薬が開発され、一部のがんに著明な効果を与えることが分かっている。がん細胞の浸潤や転移を支える分子群に対する抗がん剤は、がん細胞を直接殺す薬剤ではなく、がん細胞を元の場所で静かな状態 (dormancy または quiescent state) に保つ、即ちがんと共存するための薬剤になると予想される。これらの新規薬剤の有効性を短期の臨床試験で証明することは非常に難しいが、従来の抗がん剤や分子標的医薬との併用で効果が出る可能性は考えられる。抗乳がん薬ハーセプチン (膜受容体 ErbB2 に対するヒト型抗体)、抗大腸がん薬 Avastin (血管新生因子 VEGF に対するヒト型抗体) などの成功で、抗体が医薬として応用できることが明らかとなった。今後がん間質を対象とする多様な分子標的医薬が開発されことを期待したい。

おわりに

本稿を執筆するにあたり、“一人の研究者が科学の歴史に残せることは極くわずかである”と言っていた恩師の故堀尾武一先生の言葉が実感として思い浮かぶ。たとえ足跡は小さくとも、本学で非常に多くの学生、同僚、関係者に支えられながら長年研究を楽しむことができたことは私の最大の幸せである。研究室には多数の若者が加わり、研究を支えていただいた。当研究室からは理学系の博士課程 21 名 (うち 1 名は修了見込み)、修士課程 71 名 (前記を除く)、学部 22 名が修了、あるいは修了見込みである。また、医学研究科からも 10 名が私たちの研究に加わり、無事博士号を取得された。本人が満足されたかどうかは別にして、このように多くの若者を指導できたことは私にとって大きな喜びであり、誇りでもある。本誌に寄稿していただいた越川君や吉川君のように、卒業後外部に出て、私と同じ研究分野で活躍されているのを眺めることは大変うれしいことである。

ただ最近気になることは、修士課程大学院生の博士後期課程への進学率が大きく減少していることである。研究を楽しんでいる学生や覇気をもった学生が非常に少なくなったと感じるのは私だけであろうか。これは、若者の安全志向の気質によるものなのか、あるいは教員が学生に研究の楽しみや夢を与えられなくなったせいであろうか？大学の重要な使命の一つは知の創造であり、それができる人材を育てることである。このままでは、科学技術を基盤とする我が国の将来が非常に危惧される。山中伸弥教授のノーベル賞受賞が多くの若者に夢を与えることを期待したい。

在職中にもう一つ残念であったことは、大学改革によって木原生物学研究所の多くの同僚が不本意ながら八景や鶴見のキャンパスに移動せざるを得なかったことである。私が木原生物学研究所所長の任にあった時だけに、私自身の力不足を痛感した。しかし、移られた先生方がそれぞれの場所で活躍されているのが大きな救いである。当時の木原生物学研究所では動植物計 6 部門 18 名の教員体制が、現在では正規の植物部門だけでは 3 部門 6 名の体制となっている。人件費削減が大きな目的であったとは言え、余にも寂しい現状である。それぞれの先生は一生けん命頑張っておられるが、大きな、素晴らしい研究施設が有効利用されているとはとても言えない。大学運営の責任者の皆様が英知を絞って、横浜市立大学および木原生物学研究所をさらに発展させることを願っている。

謝辞

私が本学で 25 年間何とか教育研究を全うできたのは、梅田誠先生、小山英機先生、東昌市先生を始めとする木原生物学研究所や八景キャンパスの同僚および教職員の皆様のご支援によるものであり、ここに厚く御礼申しあげます。特に細胞生物学部門の研究補助職員の森山佳谷乃さん、渡辺直子さん、杉野敦子さんには、実験から雑務まで長年支えていただきました。本学医学部の平原史樹・産婦人科学教室教授/病院長のグループ、嶋田紘・元第二外科学教室教授のグループ、北村均・元第一病理学教室教授、長嶋洋治・第二病理学教室准教授、宮城洋平・神奈川県立がんセンター臨床研究所部長、池澤善郎・元皮膚科学教室教授、相原道子・皮膚科学教室教授などの先生方と貴重な共同研究をさせていただきました。この場をお借りして諸先生方に感謝申しあげます。ご多忙中本誌にご執筆の労をとっていただいた木原生物学研究所元同僚の鮎沢大教授、荒谷康昭教授、東昌市准教授、また卒業生の越川直彦准教授（東大医科研）と吉川大和准教授（東京薬科大）に深く感謝致します。

参考文献

1. Miyazaki, K. *et al* In Vitro Cell. Develop. Biol., 21: 62-66, 1985.
2. Miyazaki, K. *et al* J. Biochem., 102: 569-582, 1987.
3. Liotta, LA. *et al* Nature 284: 67-69, 1980.
4. Miyazaki, K. *et al* Cancer Res., 50: 7758-7764, 1990.
5. Umenishi, F. *et al* J. Biochem., 108: 537-543, 1990.
6. Sato, H. *et al* Nature 370: 61-65, 1994.
7. Shofuda, K. *et al* J. Biol. Chem., 272: 9749-9754, 1997.
8. Koshikawa, N. *et al* Cancer Res., 52: 5046-5053, 1992.
9. Miyazaki, K. *et al* Nature, 362:839-841, 1993.
10. Higashi, S. and Miyazaki, K. J. Biol. Chem. 278: 14020-14028, 2003.
11. Miyazaki, K. *et al* Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 90: 11767-11771, 1993.
12. Miyazaki, K. Cancer Sci., 97: 91-98, 2006.
13. Ogawa, T. *et al* J. Cell. Biochem., 92: 701-714, 2004.
14. Kariya, Y. *et al* PLoS ONE, 7, e35546, 2012
15. Koshikawa, N. *et al* Cancer Res., 59: 5596-5601, 1999.
16. Tsubota, Y. *et al* Int. J. Cancer, 127: 2031-2041, 2010.
17. Kariya, Y. *et al* J. Biochem., 132: 607-612 2002.
18. Kariya, Y. *et al* J. Biol. Chem., 279: 24774-24784, 2004.
19. Mori, T. *et al* J. Biol. Chem., 285: 35068-35078.
20. Hashimoto, J. *et al* Stem Cells, 24: 2346-2354, 2006.
21. Akaogi, K. *et al* Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93: 8384-8389, 1996.
22. Komiya, E. *et al* Cancer Sci., 103: 691-699, 2012.
23. Oyanagi, J. *et al* PLoS ONE, 2012, in press.

図説明

写真 1 . 旧木原生物学研究所分室（南区中村町）

写真 2 . 現在の木原生物学研究所（戸塚区舞岡町）

図 1 . がん細胞の浸潤過程におけるプロテアーゼの作用。

がん細胞あるいは間質細胞が発現する膜結合型あるいは可溶性のプロテアーゼ（黒塗りのシンボル）は周囲のコラーゲン分子や他の ECM 分子を切断することによってがん細胞の間質（結合組織）への浸潤を可能にする。また、これらのプロテアーゼは細胞膜上の機能分子を切断することによって細胞機能を調節する。

図 2 . ラミニン 332 のプロテアーゼによるプロセッシングと機能変換。

Lm332 の $\gamma 2$ 鎖 N 末端領域と $\alpha 3$ 鎖 C 末端領域は矢印の部分でプロテアーゼにより限定分解される。非切断型 $\gamma 2$ 鎖 Lm332 は効率よく ECM に蓄積し、細胞を安定に接着させる。一方、切断型 $\gamma 2$ 鎖 Lm332 は ECM に蓄積されず、可溶型となって細胞運動を促進する。

図 3 . ラミニン 332 によるがん細胞の浸潤促進の想像図。

正常上皮あるいは非浸潤がん細胞（左の 3 つの細胞）は基底膜に蓄積された非切断型 Lm332（黒丸）に安定に接着し、細胞極性を維持する。一方、がん細胞の浸潤先進部位では $\gamma 2$ 鎖の切断により可溶型となった Lm332（黒丸）が細胞移動を促進し、基底膜を浸潤する。図 2 参照。

図 4 . ヒト胃がんの浸潤先進部位におけるラミニン 2 鎖（Lm 2）の過剰発現。

手術で摘出したヒト胃がん組織の切片を、Lm $\gamma 2$ を認識する自作のモノクローナル抗体（D4B5）で免疫染色した。腺管構造を形成する胃がん細胞塊（T）では殆ど染色されないが、間質への浸潤細胞は強く染色され、Lm $\gamma 2$ を高発現することが分かる。

図 5 . がんの浸潤・転移過程におけるがん - 間質相互作用。

浸潤性がん細胞（赤褐色表示）は周囲の基底膜、次に間質へと浸潤し、さらには血管やリンパ管内に浸潤する。体液を介して遠隔臓器に移動したがん細胞は脈管系から組織に浸潤し、増殖して転移巣を形成する。間質への浸潤過程では周囲の線維芽細胞や炎症細胞と、増殖因子（GF）/サイトカイン（赤丸）、プロテアーゼ（MMP）（赤丸）、ECM 分子などを介して相互作用し、浸潤能や転移能を獲得する。